

TRATAMENTOS POTENCIAIS PARA COVID-19: PROMOÇÃO DO USO SEGURO DURANTE A PANDEMIA

ISSN: 2317-2312 | VOLUME 9 | NÚMERO 2 | ABRIL 2020



A elaboração deste Boletim foi coordenada pelo ISMP Brasil, com financiamento do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde.

BOLETIM **ismp** Instituto para Práticas
Brasil Seguras no Uso
de Medicamentos

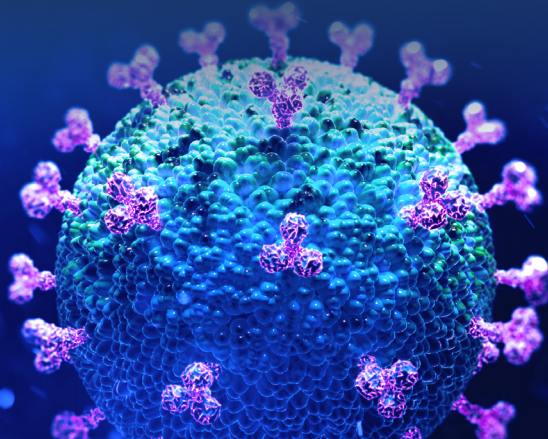
[Clique aqui, conheça e fique por dentro. Ótima leitura!](#)

DISQUE
SAÚDE
136



Tratamentos potenciais para COVID-19: promoção do uso seguro durante a pandemia

Esse boletim tem por objetivo **promover o uso seguro de medicamentos** considerados, pela Organização Mundial da Saúde, potenciais para o tratamento da COVID-19. Ressaltamos que novas evidências estão emergindo rapidamente nesse campo e o posicionamento quanto ao potencial desses medicamentos pode ser alterado ao longo do tempo, bem como novos tratamentos. Dessa forma, o leitor desse boletim deve estar atento à literatura internacional e atualizar-se com frequência em fontes confiáveis, com olhar científico apurado e crítico.



A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou, em março, situação de pandemia causada pelo novo coronavírus SARS-CoV-2¹. Desde então, medidas de prevenção vêm sendo adotadas em todo o mundo para redução dos seus impactos sanitários. No tocante ao tratamento medicamentoso da síndrome respiratória pandêmica denominada COVID-19, os dados sobre eficácia e segurança ainda são incipientes. Inexistem, até o momento, estudos substanciais e conclusivos, sobretudo ensaios clínicos randomizados, bem delineados para apoiar escolhas terapêuticas, sendo necessário impulsionar pesquisas para embasar decisões em um futuro próximo.

Sob esse contexto, a OMS propôs que os países envolvidos na pandemia aderissem ao estudo clínico internacional *Solidarity*, que, no Brasil, está sendo coordenado pela Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz)^{2,3}. Trata-se de estudo randomizado, realizado com pacientes adultos internados com COVID-19 que não apresentam contraindicação para a utilização de qualquer um dos quatro tratamentos propostos². Esses tratamentos demonstraram potenciais efeitos em estudos *in vitro* (**Quadro 1**), entretanto, novos medicamentos podem ser incluídos conforme novas evidências surjam.

A elaboração deste Boletim foi coordenada pelo ISMP Brasil, com financiamento do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, por meio da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS).

Editora chefe: Tânia Azevedo Anacleto

Editores Científicos: Mariana Martins Gonzaga do Nascimento, Mário Borges Rosa

Autores: Mariana Martins Gonzaga do Nascimento, Raissa Carolina Fonseca Cândido, Aline Silva Assis dos Santos, Hágabo Mathyell Silva.

Colaboradores: Adriano Max Moreira Reis, Igor Gonçalves de Souza, Gabriela Oliveira Buzelin, Sandra Regina dos Santos.

Revisores: Adriano Max Moreira Reis, Antônio Joaquim Bonfim Edson Perini, Cecília Menezes Farinasso, Gabriel Gonçalves Okamoto, Gustavo Luis Meffe Andreoli, Juliano de Moraes Ferreira Silva, Letícia Mendes Ricardo, Letisa Comparin Dalla Nora, Mário Borges Rosa, Sandra de Castro Barros, Tânia Azevedo Anacleto

Copyright 2020. ISMP Brasil – Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução deste boletim por quaisquer meios ou processos existentes, especialmente programas de computador, internet, material gráfico, impressão, microfilmagem, fotografia, bem como a inclusão dos artigos em qualquer outro material que não seja do ISMP Brasil sem a prévia autorização dos editores, por escrito.

Quadro 1 - Medicamentos em avaliação no estudo *Solidarity* e evidências relacionadas à COVID-19

	Evidências	
Medicamentos	Rendesivir	Foi testado previamente para tratamento contra o Ebola. Apresentou resultados promissores em estudos com animais para a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS-CoV) e a Síndrome Respiratória Aguda Grave (SARS), também causadas por coronavírus. Atualmente, não possui registro na Anvisa. Em outros países, tem sido empregado como uso compassivo.
	Lopinavir / Ritonavir	Tratamento utilizado para pessoas vivendo com HIV. Ensaios recentes não demonstraram redução na morbimortalidade de pacientes com COVID-19.
	Interferon β_{1A}	Terapia única com interferon β_{1A} não apresenta ensaios clínicos iniciais. Porém, a combinação com lopinavir/ritonavir está sendo testada na Arábia Saudita em pacientes com MERS, devido aos resultados prévios em estudo com animais.
	Cloroquina / Hidroxicloroquina	Usadas para tratar malária e doenças reumatológicas. Estudos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> mostraram possíveis benefícios da cloroquina/hidroxicloroquina no tratamento de pacientes com COVID-19. Mais evidências e estudos com menos limitações metodológicas ainda são necessários.

Referências bibliográficas: 2, 4-12

Considerando as iniciativas de pesquisa com hidroxicloroquina e cloroquina, o Ministério da Saúde orientou sobre a possibilidade de uso desses medicamentos para COVID-19 no Brasil. Assim, neste boletim serão apresentadas estratégias para garantir o uso seguro desses medicamentos.

Como surgem novos medicamentos?



Como são aprovadas novas indicações terapêuticas?

Os medicamentos são aprovados para determinadas indicações terapêuticas. Caso exista interesse em seu reposicionamento, ou seja, em propor o uso de um medicamento já aprovado e utilizado para uma nova indicação terapêutica, será necessário realizar novos estudos de fase III que comprovem sua eficácia e segurança para tal indicação. Esse é o caso dos medicamentos avaliados no estudo *Solidarity*, incluindo a cloroquina e hidroxicloroquina.

Uso de cloroquina e hidroxicloroquina na COVID-19

No Brasil, a cloroquina e a hidroxicloroquina são fármacos indicados nos tratamentos de malária; artrite reumatoide e reumatoide juvenil; lúpus eritematoso sistêmico e discoide; e condições dermatológicas provocadas ou agravadas pela exposição à luz solar¹³. As apresentações farmacêuticas registradas no país para a cloroquina são de 150 mg de cloroquina base. Para a hidroxicloroquina há uma única apresentação de 400 mg. Ambos os medicamentos são registrados para administração via oral. As doses preconizadas variam conforme a indicação, e a posologia atualmente recomendada para o tratamento da COVID-19 ainda não foi estabelecida em estudos adequados¹⁴⁻¹⁶.

O uso de cloroquina em doses altas ou por tempo prolongado está relacionado à ocorrência de mais efeitos adversos¹⁴⁻¹⁶, conforme reforçado nos resultados de um ensaio clínico brasileiro que comparou uma dose diária de cloroquina de 1,2 g por 10 dias com a dose preconizada pelo Ministério da Saúde (dose de ataque de 900 mg, seguida de 450 mg por dia, por quatro dias adicionais). Nesse estudo, o tratamento do grupo com dose alta foi suspenso devido à frequente ocorrência de distúrbios cardíacos (intervalo QT > 500 mseg ocorreu em 25% dos pacientes tratados com dose alta *versus* 11% no grupo com dose preconizada – $p=0,29$; dois pacientes no grupo submetido à dose alta apresentaram taquicardia ventricular e evoluíram a óbito – $p=0,51$)¹¹. O estudo foi realizado com baixo poder estatístico e as diferenças entre os grupos não foram significativas. Não obstante sua fragilidade metodológica, a experiência demonstra a necessidade de garantir dose e tempo de tratamento adequados, devidamente checados (preferencialmente mediante dupla checagem independente), e ajuste de dose se necessário.

O ajuste de dose é indispensável, por exemplo, em caso de lesão renal grave (taxa de filtração glomerular < 10 mL/min) ou em caso de hemodiálise ou diálise peritoneal, sendo necessária redução em 50% da dose usual¹⁴⁻¹⁶. Idosos também devem ser submetidos primeiramente a uma avaliação de

função renal prévia à sua administração, pois é esperada uma redução na função renal decorrente do próprio envelhecimento. Adicionalmente, alguns estudos descritivos de indivíduos com COVID-19 têm demonstrado a ocorrência de lesão renal (19-29%) e insuficiência renal (48%), sobretudo entre pacientes críticos¹⁷⁻¹⁹.

Alterações hepáticas (como alterações nas enzimas hepáticas e lesão hepática aguda) também têm sido observadas em pacientes acometidos com COVID-19^{17,19,20}. A literatura não traz informações sobre a necessidade de ajuste de dose da cloroquina ou hidroxicloroquina nesses casos, mas é congruente quanto à necessidade de avaliação individualizada se esses medicamentos forem utilizados em pacientes com disfunção hepática, uma vez que são extensamente metabolizados por via hepática, com destaque para a cloroquina. A cloroquina também pode apresentar dose aumentada quando coadministrada com medicamentos inibidores das isoenzimas do citocromo P450, das subfamílias CYP3A4 ou CYP2D¹⁴⁻¹⁶. São exemplos de medicamentos inibidores de uma ou ambas subfamílias: antifúngicos, amiodarona, diltiazem, haloperidol, fluoxetina e sertralina²¹. O uso desses medicamentos durante o tratamento com cloroquina deve ser evitado sempre que possível; se indispensável, deve-se proceder com monitoramento mais cuidadoso dos efeitos adversos esperados para a cloroquina.

Interações com medicamentos que potencializam os efeitos adversos da cloroquina e hidroxicloroquina devem ser consideradas, com destaque para o prolongamento do intervalo QT e Torsade de Pointes. Além disso, cautela deve ser tomada para monitoramento inicial e contínuo do paciente quanto a esses parâmetros, bem como avaliação e correção de fatores que possam aumentar o risco do paciente desenvolver tais efeitos adversos^{14-16,22,23}. Tisdale et al (2013) propuseram e validaram um escore de risco para a identificação de pacientes com alto risco de desenvolver prolongamento do intervalo QT (**Quadro 2**), que pode ser utilizado antes e durante a administração de cloroquina e hidroxicloroquina²⁴.

Quadro 2 - Escore para identificação de paciente sob risco de desenvolver prolongamento do intervalo QT

Fator de risco	Pontuação
Idade ≥ 68 anos	1
Sexo feminino	1
Diuréticos de alça	1
Potássio sérico ≤ 3,5 mmol/L	2
Apresentando intervalo QT ≥ 450 ms	2
Infarto agudo do miocárdio*	2
Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida	3
1 intervalo QT prolongado por medicamento**	3
≥ 2 intervalos QT prolongados por medicamento**	3
Sepse	3
Escore máximo	21

Categorias de risco: baixo risco <7; risco moderado = 7 a 10; risco elevado = 11.

*Durante evento agudo/doença: o intervalo QT geralmente volta ao normal após resolução do quadro.

**Três pontos para 1 intervalo QT prolongado por medicamento; três pontos adicionais para ≥ 2 intervalos QT prolongados por medicamento (somando o total de 6 pontos).

Referência bibliográfica: 24

Informações sobre interações medicamentosas importantes para o contexto clínico dos pacientes com COVID-19, incluindo aquelas que contribuem para o prolongamento do intervalo QT, estão disponíveis em várias ferramentas e podem ser úteis no manejo de efeitos adversos (**Quadro 3**).

Quadro 3 - Ferramentas para consulta de interações medicamentosas e efeitos adversos

Ferramenta	Descrição
Universidade de Indiana	Descrição de interações medicamentosas do citocromo P450.
Credible Meds®	Software online que traz informações sobre o risco de medicamentos causarem prolongamento do intervalo QT e Torsade de Pointes.
Food and Drug Administration	Site com informações sobre cloroquina e hidroxicloroquina.
MedSafety Scan®	Software online que permite a avaliação de interações medicamentosas que resultam no prolongamento do intervalo QT e outros tipos de interações, avaliando o risco individual de desenvolver efeitos adversos decorrentes de interações.
Universidade de Liverpool	Site com informações sobre a administração e interações envolvendo medicamentos em teste para COVID-19.

Referência bibliográfica: 21, 23, 25, 26

Outros detalhes sobre a posologia proposta para esses medicamentos utilizados no tratamento da COVID-19, além de outras informações, como efeitos adversos, forma de administração e parâmetros para monitoramento estão disponíveis no **Quadro 6**, no final desse boletim.

Erros de medicação envolvendo tratamentos potenciais para COVID-19

No **Quadro 4**, estão descritos os principais erros de medicação observados, de acordo com a taxonomia do *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP)*²⁷ envolvendo medicamentos que estão sendo avaliados pela OMS como potenciais tratamentos para COVID-19.

Quadro 4 - Principais tipos de erros de medicação envolvendo medicamentos avaliados pela Organização Mundial da Saúde como potenciais tratamentos para COVID-19

Medicamento	Erro de medicação
Cloroquina	Dose inadequada Erro de monitorização
Hidroxicloroquina	Dose inadequada Medicamento errado Erro de monitorização
Lopinavir / Ritonavir	Dose inadequada Erro de monitorização

Referência bibliográfica: 15, 28-33

A hidroxicloroquina é considerada medicamento com risco potencial de erro de medicação devido à troca por outro medicamento cujo nome tenha som ou grafia semelhante. Entre os medicamentos com risco de troca estão a hidroclorotiazida, a hidrocortisona e hidroxiuréia¹⁵. A fim de prevenir os erros de medicação envolvendo esses medicamentos e garantir a segurança do paciente, as seguintes recomendações devem ser implementadas:

1. Conferir as doses prescritas antes da finalização da prescrição, tendo como referência as doses sugeridas para tratamento de COVID-19 (vide **Quadro 6**).
 - Registrar o peso e o *clearance* de creatinina na prescrição para facilitar a análise farmacêutica e da equipe de enfermagem.
 - Realizar dupla checagem da dose na farmácia e antes da administração, incluindo ajuste de doses.

IMPORTANTE: atenção para a diferença entre a dose de ataque utilizada para o tratamento com a cloroquina e a hidroxicloroquina.
2. Registrar a duração do tratamento na prescrição com o objetivo de evitar que o tratamento seja continuado acima do período recomendado.

3. Registrar o horário exato em que o medicamento foi administrado ao invés de somente checar com assinatura ou sinalização sobre o horário presente no registro de administração manual ou eletrônico. Caso uma dose do medicamento seja administrada fora do horário programado, ou omitida, o profissional deve registrar o motivo.
4. Adotar esquemas de horários padronizados para a administração de medicamentos com base na frequência de dosagem prescrita, sempre que possível.
5. Diferenciar a prescrição da hidroxicloroquina, dando destaque à escrita da parte do nome que a diferencia, usando letra maiúscula e em negrito: **hidroxi**C**loroqui**na****
6. Realizar o monitoramento contínuo dos parâmetros de efetividade e segurança desses medicamentos.

No **Quadro 5** são apresentados alguns exemplos de erros de medicação relatados na literatura, envolvendo medicamentos que estão sendo avaliados como tratamentos potenciais da COVID-19 e seus riscos associados.

Quadro 5 - Exemplos de erros de medicação envolvendo medicamentos avaliados pela Organização Mundial da Saúde como potenciais tratamentos para COVID-19 e riscos associados

Exemplos de erros	Caracterização do problema e riscos associados
<p>Um homem de 64 anos com diagnóstico de porfiria cutânea foi hospitalizado após o aparecimento de bolhas nas mãos, fragilidade da pele e escurecimento da urina. Foi administrada uma dose de ataque de 1.250 mg de cloroquina para tratamento do quadro, no lugar da dose de 125 mg. Após 24 horas, o paciente apresentou febre, dor nas articulações, náusea e aumento da pressão arterial.</p> <p>A mesma troca de dose (1.250 mg ao invés de 125 mg) ocorreu com um paciente de 23 anos com diagnóstico de porfiria cutânea. O paciente foi hospitalizado em uma unidade de terapia intensiva e evoluiu a óbito após 12 dias de internação devido à lesão hepática aguda e irreversível.</p>	<p>Dose errada resultando em sobredosagem.</p>
<p>Uma mulher de 67 anos apresentou prolongamento do intervalo QT com arritmia ventricular refratária, sendo diagnosticado Torsades de Pointes no serviço de emergência. Ela estava recebendo doses terapêuticas crônicas de hidroxicloroquina para o tratamento de lúpus eritematoso. Após excluir outras causas para o prolongamento do intervalo QT, suspeitou-se que a hidroxicloroquina era a causa da taquicardia ventricular. Após a interrupção do medicamento, observou-se redução no intervalo QT e a paciente se recuperou após o tratamento com lidocaína e isoproterenol.</p>	<p>Erro de monitorização resultando em prolongamento do intervalo QT.</p>
<p>Um homem de 47 anos foi hospitalizado após a administração de lopinavir/ritonavir e varfarina, apresentando diarreia, vômitos moderados, dor abdominal, dor de cabeça e erupção cutânea. Apresentou melhora dos sintomas após a administração de ondansetrona, opioides e reposição de volume. No entanto, 24 horas após a hospitalização, o RNI (razão normalizada internacional) apresentou alteração, sendo necessária administração de vitamina K por via oral.</p>	<p>Erro de monitorização resultando em alteração do RNI</p>

Referência bibliográfica: 30-33

Neste documento, optou-se por destacar os principais tipos de erros de medicação envolvendo medicamentos em avaliação pela OMS como potenciais tratamentos para COVID-19. Entretanto, é importante garantir o uso seguro de medicamentos de forma global. Em situações de estresse e sobrecarga de trabalho, comuns nesse período histórico de pandemia, destaca-se a possibilidade de interrupção, omissão ou erros relacionados à transição do cuidado, que devem ser

prevenidos e mitigados. Nesse sentido, recomendamos a leitura dos boletins sobre [Prevenção de erros de medicação por omissão](#), [Prevenção de erros relacionados às interrupções dos profissionais durante o processo de medicação](#) e [Prevenção de erros de medicação na transição do cuidado](#), para a implementação de medidas que contribuam para a segurança do paciente nesses contextos.

Quadro 6 - Comparação entre cloroquina e hidroxicloroquina: características gerais, informações para prescrição e administração segura e parâmetros de segurança e monitoramento

CARACTERÍSTICAS GERAIS		
Informações	Cloroquina	Sulfato de hidroxicloroquina
Características farmacocinéticas	<p>Absorção</p> <ul style="list-style-type: none"> • T_{max} (oral): 1 a 2 horas. • Biodisponibilidade oral: absorção rápida e quase completa (89%). • Biodisponibilidade intramuscular: rápida. • Efeitos de alimentos: variável. 	<p>Absorção</p> <ul style="list-style-type: none"> • T_{max} (oral): 2,4 a 3,2 horas. • Biodisponibilidade oral: variável; 30% a 100%.
	<p>Distribuição</p> <ul style="list-style-type: none"> • Amplamente distribuída nos tecidos do corpo, incluindo olhos, coração, rins, fígado, leucócitos e pulmões, onde a retenção é prolongada. • Ligação às proteínas plasmáticas: aproximadamente 55%; primariamente à albumina. • V_d: 204 L/kg; 79 a 185 L/kg (sangue total); 710 a 882 L/kg (plasma). 	<p>Distribuição</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ligação às proteínas plasmáticas: aproximadamente 40%; primariamente à albumina. • V_d: 153 a 1650 L
	<p>Metabolismo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metabolismo hepático extenso. • Substrato do CYP2D6 (maior) e CYP3A4 (maior). 	<p>Metabolismo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Metabolismo hepático extenso.
	<p>Excreção</p> <ul style="list-style-type: none"> • Depuração renal: 0,1 L/kg/h. • Excreção renal: 65% a 70%: a acidificação da urina aumenta a eliminação; pequenas quantidades de medicamento podem estar presentes na urina meses após a descontinuação do tratamento. • Excreção fecal: pequena quantidade. • Depuração total do corpo: 0,35 L/kg/h. 	<p>Excreção</p> <ul style="list-style-type: none"> • Excreção renal: 15% a 30% (inalterada). • Depuração total do corpo: 9,8 a 45,1 L/hora.
	<p>Tempo de eliminação</p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 a 60 dias (média de 20 dias). 	<p>Tempo de eliminação</p> <ul style="list-style-type: none"> • 172,3 horas a 50 dias.

Quadro 6 - Comparação entre cloroquina e hidroxicloroquina: características gerais, informações para prescrição e administração segura e parâmetros de segurança e monitoramento (continuação)

INFORMAÇÕES PARA PRESCRIÇÃO E ADMINISTRAÇÃO SEGURA

Informações	Cloroquina	Hidroxicloroquina
Dose usual recomendada para o tratamento da COVID-19 em adultos	<ul style="list-style-type: none"> A dose ótima para o tratamento da COVID-19 é desconhecida. Dose recomendada pelo Ministério da Saúde para pacientes hospitalizados com formas graves da COVID-19 ou pacientes críticos*: 3 comprimidos de 150 mg, duas vezes ao dia, no primeiro dia (dose de ataque = 900 mg), seguidos de 3 comprimidos de 150 mg, uma vez ao dia, nos 2º, 3º, 4º e 5º dias (450 mg/dia). 	<ul style="list-style-type: none"> A dose ótima para o tratamento da COVID-19 é desconhecida. Dose recomendada pelo Ministério da Saúde para pacientes hospitalizados com formas graves da COVID-19 ou pacientes críticos*: 1 comprimido de 400 mg, duas vezes ao dia no primeiro dia (dose de ataque = 800 mg), seguido de 1 comprimido de 400 mg, uma vez ao dia, nos 2º, 3º, 4º e 5º dias (400 mg/dia).
Contraindicação	<ul style="list-style-type: none"> Pacientes com intervalo QT prolongado ou com risco de arritmias. Na presença de alterações na retina ou campo visual de qualquer etiologia. Pacientes com hipersensibilidade à cloroquina e outros compostos derivados da 4-aminoquinolina, como quinina e mefloquina. 	
Risco na gestação, parto e pós-parto	<ul style="list-style-type: none"> A cloroquina e seus metabólitos atravessam a placenta e podem ser detectados no cordão umbilical e urina do neonato. As evidências disponíveis são inconclusivas ou inadequadas para determinar o risco fetal quando usada por gestantes ou pessoas com potencial para engravidar, sobretudo para a posologia recomendada para o tratamento da COVID-19. Deve-se avaliar os benefícios e os riscos potenciais do tratamento medicamentoso antes de prescrever esse medicamento durante a gestação. 	<ul style="list-style-type: none"> A hidroxicloroquina atravessa a placenta e pode ser detectada no cordão umbilical do neonato. As evidências disponíveis são inconclusivas ou inadequadas para determinar o risco fetal quando usadas por gestantes ou pessoas com potencial para engravidar. Deve-se avaliar os benefícios e os riscos potenciais do tratamento medicamentoso antes de prescrever esse medicamento durante a gestação.
Risco durante amamentação	<ul style="list-style-type: none"> Excretado em baixas concentrações no leite materno, sendo considerado um medicamento compatível com a amamentação. Entretanto, a maioria dos dados se refere ao uso semanal de cloroquina para malária; posologia diferente da recomendada para o tratamento da COVID-19. O risco para a criança não pode ser desconsiderado, visto que as evidências disponíveis são inconclusivas ou inadequadas para sua determinação. Uso contraindicado em caso de criança com deficiência de G6PD. Recomenda-se o monitoramento de bebês prematuros e neonatos quanto a efeitos adversos, como hemólise e icterícia. 	<ul style="list-style-type: none"> Excretado em baixas concentrações no leite materno, sendo considerado um medicamento compatível com a amamentação. As doses avaliadas previamente em gestantes se aproximam mais da posologia recomendada para o tratamento da COVID-19. Não foram observados problemas relacionados às características clínicas, desenvolvimento, visão ou problemas auditivos em crianças cujas mães receberam este medicamento. Entretanto, o risco para a criança não pode ser desconsiderado, visto que as evidências disponíveis são inconclusivas ou inadequadas para sua determinação.

Quadro 6 - Comparação entre cloroquina e hidroxicloroquina: características gerais, informações para prescrição e administração segura e parâmetros de segurança e monitoramento (continuação)

INFORMAÇÕES PARA PRESCRIÇÃO E ADMINISTRAÇÃO SEGURA

Informações	Cloroquina	Hidroxicloroquina
Ajuste de dose	<p>Pacientes com peso abaixo de 60 kg</p> <ul style="list-style-type: none"> • Usar 7,5 mg/kg de peso <p>Disfunção renal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Devido à excreção renal extensa, a toxicidade pode aumentar em pacientes com disfunção renal. • Se TFG \geq 10 mL/min: nenhum ajuste necessário. • Se TFG < 10 mL/min: considerar redução da dose em 50%. • Hemodiálise ou diálise peritoneal: considerar redução da dose em 50%. <p>Disfunção hepática</p> <ul style="list-style-type: none"> • Usar com cautela em pacientes com hepatite ou outra doença hepática, alcoolismo, ou concomitantemente aos medicamentos hepatotóxicos. <p>Idosos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cautela com a seleção da dose devido ao risco de toxicidade em decorrência de disfunção renal. 	<p>Disfunção renal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Devido à excreção renal extensa, a toxicidade pode aumentar em pacientes com disfunção renal. • Se TFG \geq 10 mL/min: nenhum ajuste necessário. • Se TFG < 10 mL/min: considerar redução da dose em 50%. • Hemodiálise ou diálise peritoneal: considerar redução da dose em 50%. <p>Disfunção hepática</p> <ul style="list-style-type: none"> • Usar com cautela em pacientes com hepatite ou outra doença hepática, alcoolismo, ou concomitantemente aos medicamentos hepatotóxicos. <p>Idosos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cautela com a seleção da dose devido ao risco de toxicidade em decorrência de disfunção renal.
Forma de administração via oral	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar com alimentos para minimizar a irritação gastrointestinal • Em pediatria, cloroquina pode ser misturada ao xarope de chocolate ou acondicionada em cápsulas para mascarar sabor amargo. • Antiácidos e caulim reduzem a absorção da cloroquina. Administrar pelo menos quatro horas depois do uso desses agentes. • Interação com cátions multivalentes reduz absorção. 	<ul style="list-style-type: none"> • Administrar com leite ou alimentos para minimizar a irritação gastrointestinal. • Interação com magnésio pode reduzir absorção.
Administração via sonda	<ul style="list-style-type: none"> • Sempre que possível, administrar por via oral devido ao pequeno número de estudos sobre sua administração via sonda. • Em caso de indisponibilidade da via oral, por se tratar de comprimido revestido de liberação imediata pode ser triturado. O comprimido apresenta fácil solubilização em água após pulverização completa. • Atenção: fármaco fotossensível. Se for pulverizado, administrar logo após seu preparo e solubilização. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sempre que possível, administrar via oral devido ao pequeno número de estudos sobre sua administração via sonda. • Em caso de indisponibilidade da via oral, pode ser triturado por se tratar de comprimido revestido de liberação imediata. O comprimido apresenta fácil solubilização em água após pulverização completa.

Quadro 6 - Comparação entre cloroquina e hidroxicloroquina: características gerais, informações para prescrição e administração segura e parâmetros de segurança e monitoramento (continuação)

PARÂMETROS DE SEGURANÇA E MONITORAMENTO		
Informações	Cloroquina	Hidroxicloroquina
Efeitos adversos esperados	<p>Efeitos cardiovasculares</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prolongamento do intervalo QT, Torsades de Pointes, taquicardia ventricular: risco aumentado com doses elevadas. Usar com cautela em pacientes com doença cardíaca, história de arritmias ventriculares, hipocalcemia e/ou hipomagnesemia não corrigidas, bradicardia e em caso de uso concomitante a outros medicamentos que prolongam o intervalo QT. • Apresenta toxicidade cardíaca direta ou pode exacerbar disfunção miocárdica subjacente. • Miocardite e pericardite foram relatadas. • Casos de cardiomiopatia que resultaram em insuficiência cardíaca (algumas vezes fatais) foram relatados durante o tratamento em longo prazo com altas doses. Interromper o tratamento se identificados sinais e sintomas de cardiomiopatia. • Distúrbios de condução: considerar a toxicidade crônica e interromper o tratamento se identificados distúrbios de condução, como bloqueio átrio ventricular ou bloqueio de ramo. <p>Efeitos endócrinos / metabólicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoglicemia grave, incluindo perda de consciência, em pacientes utilizando agentes antidiabéticos ou não. Se ocorrerem sintomas, verificar glicemia e revisar o tratamento. 	<p>Efeitos cardiovasculares</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prolongamento do intervalo QT, Torsades de Pointes, taquicardia ventricular: risco aumentado com doses elevadas. Usar com cautela em pacientes com doença cardíaca, história de arritmias ventriculares, hipocalcemia e/ou hipomagnesemia não corrigidas, bradicardia e em caso de uso concomitante a outros medicamentos que prolongam o intervalo QT. • Apresenta toxicidade cardíaca direta ou pode exacerbar disfunção miocárdica subjacente. • Miocardite, pericardite, hipertensão pulmonar, disfunção do nodo sinusal e hipertrofia biventricular foram relatadas. • Casos de cardiomiopatia que resultaram em insuficiência cardíaca (algumas vezes fatais) foram relatados durante o tratamento agudo e crônico. Interromper o tratamento se identificados sinais e sintomas de cardiomiopatia. • Distúrbios de condução: considerar a toxicidade crônica e interromper o tratamento se identificados distúrbios de condução, como bloqueio átrio ventricular ou bloqueio de ramo. <p>Efeitos endócrinos / metabólicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipoglicemia grave, incluindo perda de consciência em pacientes utilizando agentes antidiabéticos ou não. Se ocorrerem sintomas, verificar glicemia e revisar o tratamento. • Perda de peso.

Quadro 6 - Comparação entre cloroquina e hidroxicloroquina: características gerais, informações para prescrição e administração segura e parâmetros de segurança e monitoramento (continuação)

PARÂMETROS DE SEGURANÇA E MONITORAMENTO		
Informações	Cloroquina	Hidroxicloroquina
Efeitos adversos esperados	<p>Efeitos hematológicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agranulocitose reversível, anemia aplástica, anemia hemolítica, meta-hemoglobinemia, neutropenia, pancitopenia e trombocitopenia. • Monitorar hemograma completo durante terapia prolongada • Considerar interrupção do tratamento se ocorrerem distúrbios hematológicos graves que não estejam relacionados à doença de base. • Porfíria: pode exacerbar os sintomas da doença; usar com cautela. 	<p>Efeitos hematológicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agranulocitose, anemia, anemia aplástica, hemólise, leucopenia, pancitopenia e trombocitopenia. • Monitorar hemograma completo durante terapia prolongada. • Considerar interrupção do tratamento se ocorrerem distúrbios hematológicos graves que não estejam relacionados à doença de base. • Porfíria: pode exacerbar os sintomas da doença; usar com cautela.
	<p>Efeitos dermatológicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eritema multiforme, eritrodermia, alteração da cor do cabelo, dermatite liquenoide, prurido, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica. • Psoríase: pode exacerbar os sintomas da doença; usar com cautela. 	<p>Efeitos dermatológicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Discromia (pele, mucosas e pelos), alopecia, fotosensibilidade, prurido, urticária, erupção cutânea, rash cutâneo, rash bolhoso, eritema multiforme, eritrodermia, pustulose exantemática generalizada aguda, dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica. • Psoríase: pode exacerbar os sintomas da doença; usar com cautela.
	<p>Efeitos gastrointestinais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pigmentação da mucosa oral e palato duro, cólicas abdominais, hiporexia, diarreia, náusea e vômitos. 	<p>Efeitos gastrointestinais</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dores abdominais, hiporexia, diarreia, náusea e vômitos.
	<p>Efeitos hepáticos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatite, aumento das enzimas hepáticas. • Usar com cautela em pacientes com hepatite ou outra doença hepática, alcoolismo, ou concomitantemente aos medicamentos hepatotóxicos. 	<p>Efeitos hepáticos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lesão hepática aguda, aumento das enzimas hepáticas. • Usar com cautela em pacientes com hepatite ou outra doença hepática, alcoolismo, ou concomitantemente aos medicamentos hepatotóxicos.
	<p>Efeitos musculoesqueléticos e neurológicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Miastenia gravis, miastenia, miopatia, neuromiopia, ataxia, discinesia e cefaleia devem ser monitorados. • Distúrbios neuromusculares de início gradual que podem ocorrer até 5 a 7 meses após o fim do tratamento. • Reações extrapiramidais: distonia, discinesia e tremor; efeitos geralmente resolvidos após a interrupção da terapia e/ou tratamento sintomático. • Pode causar convulsões; usar com cautela em pacientes com histórico. 	<p>Efeitos musculoesqueléticos e neurológicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Miastenia, miopatia, neuromiopia, ataxia, atrofia proximal do grupo muscular, depressão dos reflexos tendinosos, vertigem, cefaleia e pesadelos devem ser monitorados. • Reações extrapiramidais: distonia, discinesia e tremor; efeitos geralmente resolvidos após a interrupção da terapia e/ou tratamento sintomático. • Pode causar convulsões; usar com cautela em pacientes com histórico.

Quadro 6 - Comparação entre cloroquina e hidroxiclороquina: características gerais, informações para prescrição e administração segura e parâmetros de segurança e monitoramento (continuação)

PARÂMETROS DE SEGURANÇA E MONITORAMENTO		
Informações	Cloroquina	Hidroxiclороquina
Efeitos adversos esperados	<p>Efeitos oftálmicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Para prevenir efeitos oftálmicos, não ultrapassar dose máxima. • Cegueira e/ou nível de comprometimento da visão, visão turva, opacidade da córnea, distúrbio degenerativo da mácula, distúrbio da mácula da retina, cegueira noturna e crise oculogênica. • Distúrbio da retina: risco aumentado para pacientes em uso de doses diárias superiores a 2,3 mg/kg de peso corporal real, uso superior a 5 anos, disfunção renal, uso concomitante de citrato de tamoxifeno ou na presença de doença macular. Interromper o tratamento se houver suspeita de toxicidade ocular. • Escotoma do campo visual: relatado em pacientes tratados com cloroquina em longo prazo ou com alta dosagem. 	<p>Efeitos oftálmicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Visão de cor anormal, toxicidade retiniana (“maculopatia em olho de boi”), degeneração da retina, desordens da córnea, fotofobia, visão borrada, redução da acuidade visual, nistagmo. • Distúrbio da retina: risco aumentado para pacientes em uso de doses diárias superiores a 6,5 mg/kg, uso superior a 5 anos, disfunção renal, uso concomitante de citrato de tamoxifeno, ou na presença de doença macular. Interromper o tratamento se houver suspeita de toxicidade ocular. • Distúrbio no campo visual: o tratamento deverá ser interrompido se houver suspeita de toxicidade ocular.
	<p>Efeitos otológicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perda auditiva, zumbido: usar com cautela em pacientes com dano auditivo preexistente. • Interromper o tratamento se observados distúrbios auditivos. 	<p>Efeitos otológicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perda auditiva, tinnitus: usar com cautela em pacientes com dano auditivo preexistente. • Interromper o tratamento se observados distúrbios auditivos.
	<p>Efeitos psiquiátricos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Agitação, mania, confusão, alucinação, psicose, delirium, comportamento suicida. 	<p>Efeitos psiquiátricos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ansiedade, alterações emocionais, fadiga, agitação, confusão, alucinação, psicose, delirium, comportamento suicida.
	<p>Outros</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angioedema. • Reação com eosinofilia e sintomas sistêmicos. 	<p>Efeitos respiratórios</p> <ul style="list-style-type: none"> • Broncoespasmo. <p>Outros</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angioedema. • Reação com eosinofilia e sintomas sistêmicos.

Quadro 6 - Comparação entre cloroquina e hidroxiclороquina: características gerais, informações para prescrição e administração segura e parâmetros de segurança e monitoramento (continuação)

PARÂMETROS DE SEGURANÇA E MONITORAMENTO		
Informações	Cloroquina	Hidroxiclороquina
Parâmetros a serem monitorados	<p>Uso experimental para COVID-19</p> <p>Durante o tratamento</p> <ul style="list-style-type: none"> Melhoria dos sintomas ou resultados laboratoriais negativos para SARS-CoV-2 em pacientes hospitalizados pode indicar efetividade. Função renal: avalie a função basal em todos os pacientes. Função hepática: avalie a função basal em todos os pacientes. ECG e eletrólitos: avaliar basal e durante o tratamento para verificar o risco e ocorrência de prolongamento do intervalo QT e outras anormalidades. Sinais e sintomas clínicos de lesão cardíaca (ex.: miocardite, pericardite e cardiomiopatia): durante todo o tratamento. Força muscular e reflexos profundos do tendão: avaliar periodicamente durante terapia prolongada. <p>Após o tratamento</p> <ul style="list-style-type: none"> Repetição da triagem oftalmológica: a triagem anual pode ser adiada até os cinco anos de exposição. Triagens mais frequentes devem ser consideradas em pacientes com fatores de risco significativos (ex.: dose diária superior a 2,3 mg/kg, TFG reduzida, uso concomitante de citrato de tamoxifeno, presença de doença macular ou mais de 5 anos de terapia). 	<p>Uso experimental para COVID-19</p> <p>Durante o tratamento</p> <ul style="list-style-type: none"> Melhoria dos sintomas ou resultados laboratoriais negativos para SARS-CoV-2 em pacientes hospitalizados pode indicar efetividade. Função renal: avalie a função basal em todos os pacientes. Função hepática: avalie a função basal em todos os pacientes. ECG e eletrólitos: avaliar basal e durante o tratamento para avaliar o risco e ocorrência de prolongamento do intervalo QT e outras anormalidades. Sinais e sintomas clínicos de lesão cardíaca (ex.: miocardite, pericardite e cardiomiopatia): durante todo o tratamento. Força muscular e reflexos profundos do tendão: avaliar periodicamente durante terapia prolongada. <p>Após o tratamento</p> <ul style="list-style-type: none"> Repetição da triagem oftalmológica: a triagem anual pode ser adiada até cinco anos de exposição. Triagens mais frequentes devem ser consideradas em pacientes com fatores de risco significativos (ex.: dose diária superior a 2,3 mg/kg, TFG reduzida, uso concomitante de citrato de tamoxifeno, presença de doença macular ou mais de 5 anos de terapia).

T_{max} = Tempo para alcançar a concentração máxima no plasma; V_d = volume de distribuição; CYP2D6 e CYP3A4= isoenzimas do citocromo P450; TFG= taxa de filtração glomerular; ECG= eletrocardiograma.

* As posologias recomendadas pelo Ministério da Saúde podem ser modificadas a qualquer momento, a depender da publicação de novas evidências científicas. São considerados pacientes hospitalizados graves com COVID-19: pacientes com dispneia, frequência respiratória > 30/min, $SpO_2 \leq 93\%$, $PaO_2/FiO_2 < 300$ e/ou infiltração pulmonar > 50% dentro das 24 a 48 h. São considerados pacientes críticos com COVID-19: pacientes com falência respiratória, choque séptico e/ou disfunção de múltiplos órgãos.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. WHO announces COVID-19 outbreak a pandemic [Internet]. [Acesso em abr 2020]. Disponível em: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/news/news/2020/3/who-announces-covid-19-outbreak-a-pandemic>
2. World Health Organization. "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments [Internet]. [Acesso em abr 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments>
3. Fundação Oswaldo Cruz. Fiocruz. Fiocruz lidera no Brasil ensaio clínico 'Solidarity' (Solidariedade) da OMS [Internet]. [Acesso em abr 2020]. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/fiocruz-lidera-no-brasil-ensaio-clinico-solidarity-solidariedade-da-oms>
4. Grein J, Ohmagari N, Shin D, Diaz G, Asperges E, Castagna E, et al. Compassionate use of remdesivir for patients with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020 Apr 10. doi: 10.1056/NEJMoa2007016. [Epub ahead of print].
5. Arabi YM, Asiri AY, Assiri AM, Jokhdar HAA, Alothman A, Balkhy HH, et al. Treatment of Middle East respiratory syndrome with a combination of lopinavir/ritonavir and interferon-1b (MIRACLE trial): statistical analysis plan for a recursive two-stage group sequential randomized controlled trial. *Trials*. 2020 Jan 3;21(1):8. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3846-x>
6. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Mar 18. doi: 10.1056/NEJMoa2001282. [Epub ahead of print].
7. Ye XT, Luo YL, Xia SC, Sun QF, Ding JG, Zhou Y, et al. Clinical efficacy of lopinavir/ritonavir in the treatment of coronavirus disease 2019. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Mar;24(6):3390-3396. doi: 10.26355/eurrev_202003_20706.
8. Chen, Z, Hu J, Zhang Z, Jiang S, Han S, Yan D, et al. Efficacy of hydroxychloroquine in patients with COVID-19: results of a randomized clinical trial. *MedRxiv*. 2020 Apr 10. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040758>.
9. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Eina V. A Systematic Review on the Efficacy and Safety of Chloroquine for the Treatment of COVID-19. 2020 10 de março. *J Crit Care*. 2020 Mar 10; S0883-9441 (20) 30390-7. doi: 10.1016 / j. jcrc.2020.03.005.
10. Rana DR, Dulal S. Therapeutic Application of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Clinical Trials for COVID-19: A systematic review. *MedRxiv*. 2020 abr 10. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20040964>
11. Borba MGS, Val FFA, Sampaio VS, Alexandre MAA, Melo GC, Brito M, et al. Chloroquine diphosphate in two different dosages as adjunctive therapy of hospitalized patients with severe respiratory syndrome in the context of coronavirus (SARS-CoV-2) infection: Preliminary safety results of a randomized, double-blind, phase IIb clinical trial (CloroCovid-19 Study). *MedRxiv*. 2020 Abr 11. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.07.20056424>
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes para diagnóstico e tratamento da COVID-19. Brasília, 2020 Abr 17.
13. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Nota informativa No 6/2020-DAF/SCTIE/MS. Brasília, 31 de março de 2020.
14. Micromedex® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA [Internet]. [Acesso em abr 2020]. Disponível em: <https://www.micromedexsolutions.com/>
15. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc [Internet]. [Acesso em abr 2020]. Disponível em: <https://www.uptodate.com>
16. Medscape® (electronic version). WebMD LLC, New York, USA [Internet]. [Acesso em abr 2020].
17. Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020 Mar 19. doi: 10.1001/jama.2020.4326. [Epub ahead of print].
18. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24.
19. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 Feb 24. pii: S2213-2600(20)30079-5. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5. [Epub ahead of print].
20. Xu L, Liu M, Yang D, Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections. *Liver Int*. 2020 Mar 14. doi: 10.1111/liv.14435. [Epub ahead of print].
21. Flockhart DA. Indiana University. Department of Medicine. Clinical Pharmacology. Drug interactions [Internet]. [Acesso em abr 2020]. Disponível em: <https://drug-interactions.medicine.iu.edu>
22. Credible Meds®. 2020. [Acesso em abr 2020]. Disponível em: <https://www.crediblemeds.org/>
23. FDA. Food and Drug Administration. Product-Specific Guidances for Chloroquine Phosphate and Hydroxychloroquine Sulfate [Internet]. [Acesso em abr 2020]. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/product-specific-guidances-chloroquine-phosphate-and-hydroxychloroquine-sulfate>
24. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013 Jul;6(4):479-87. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000152.
25. MedSafety Scan®. 2020. [Acesso em abr 2020]. Disponível em: <https://medsafetyscan.org/>
26. University of Liverpool. COVID-19 drug interactions [Internet]. [Acesso em abr 2020]. Disponível em: <https://www.covid19-druginteractions.org/>
27. NCC MERP. Index for Categorizing Medication Errors [Internet]. 2001. Acesso em abr 2020. Disponível em: <https://www.nccmerp.org/sites/default/files/index-Color2001-06-12.pdf>
28. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Assessment of Pediatric Look-Alike, Sound-Alike (LASA) Substitution Errors – 2010 [Internet]. [Acesso em abr 2020]. Disponível em: <https://digital.ahrq.gov/sites/default/files/docs/publication/r03hs018841-basco-final-report-2013.pdf>
29. European Medicines Agency (EMA). Kaletra® Risk Management Plan Summary [Internet]. [Acesso em abr 2020]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/kaletra-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
30. Ochsendorff R, Runne U. Subakute Chloroquin-Überdosierung. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2008;116(40):1513–1516. doi: 10.1055/s-2008-1063782
31. Goerz G, Krieger T, Eichenauer MG. Zwischenfall bei der Behandlung der porphyria cutanea tarda mit chloroquin (resochin). *Arch Dermatol Research*. 1976;255(2):169–176. doi: 10.1007/bf00558525
32. Drasch G, Eisenmenger W. Tod nach gabe von 1250mg chloroquin bei porphyria cutanea tarda. *Zeitschrift Rechtsmedizin*. 1986;97(4). doi: 10.1007/bf00200608
33. Chen CY, Wang FL, Lin CC. Chronic Hydroxychloroquine Use Associated with QT Prolongation and Refractory Ventricular Arrhythmia. *Clin Toxicol*. 2006;44:2:173-175. DOI: 10.1080/15563650500514558
34. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário eletrônico. Acesso em 04 abr 2020. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/bulario-eletronico1>
35. APILAM (Association for promotion of and cultural and scientific research into breastfeeding). (2002). e-lactancia. Acesso em 04 abr 2020. Disponível em: <http://e-lactancia.org>
36. Lactmed®. Drugs and Lactation Database [Internet]. [Acesso em abr 2020]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>
37. Nascimento MMG, Santos SR, Rezende CP, Araújo RLB. Administration of chloroquine or hydroxychloroquine through feeding tubes: new challenges in times of coronavirus pandemic. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2020 Abr 15. Disponível em: <http://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/640>